



中山大學
腫瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER



免疫治疗药物输注的安全管理

辛明珠

xmz249@126.com



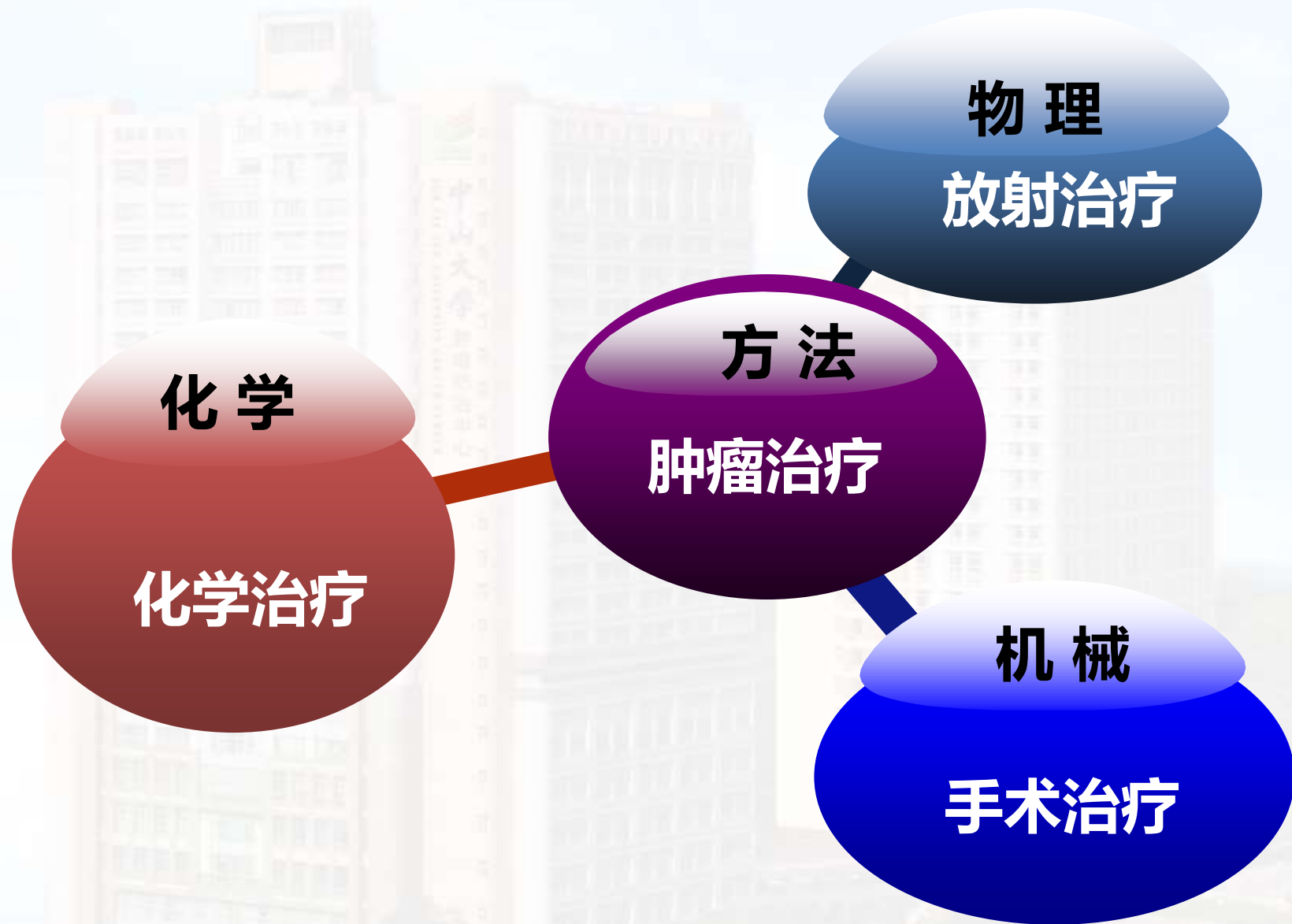
肿瘤的传统治疗手段



抗肿瘤治疗的基础原理



中山大學
肿瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER



肿瘤的药物化疗

- 是一种全身性的治疗手段，尤其是非实体肿瘤（如血液病、淋巴瘤）和转移瘤
- 化疗药的给药途径有：
 - 静脉给药
 - 肌肉或皮下注射
 - 口服
 - 腔内化疗
 - 鞘内化疗
 - 动脉灌注
 - 膀胱灌注
 - 局部用药等

抗肿瘤新药不断研发投入临床应用

- 细胞毒药物
- 靶向药物
- 免疫检查点调节药物

其中：免疫检查点调节药物的临床应用，是抗肿瘤药物治疗取得重大突破！也给广大的肿瘤患者带来了福音

免疫治疗

成为肿瘤药物治疗三大“法宝”之一



像在整个花园喷洒除草剂，
杀伤力较大



像直接对杂草喷洒除草剂，
有的放矢



像往土壤里添加除草肥料，
帮助土壤变肥沃

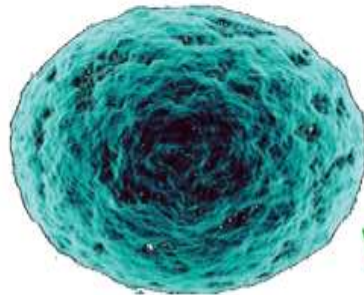
如果将人体比作一座花园，
我们自身的免疫力是土壤，杂草是肿瘤细胞

肿瘤免疫治疗的机制

与化疗和靶向治疗不同，
肿瘤免疫治疗拥有独特的作用靶点

化疗和靶向治疗

肿瘤细胞



作用靶点

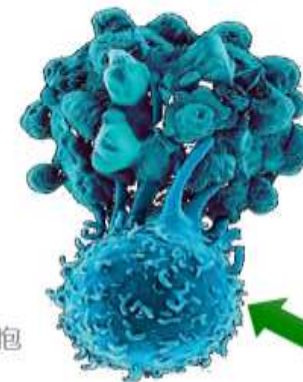
主要以肿瘤细胞为靶点
大多通过直接杀伤肿瘤细胞起效



大多数肿瘤可产生抗药性，导致这些药物仅在短期内有抗肿瘤效应，治疗获益有限。

肿瘤免疫治疗

肿瘤细胞



T细胞

作用靶点

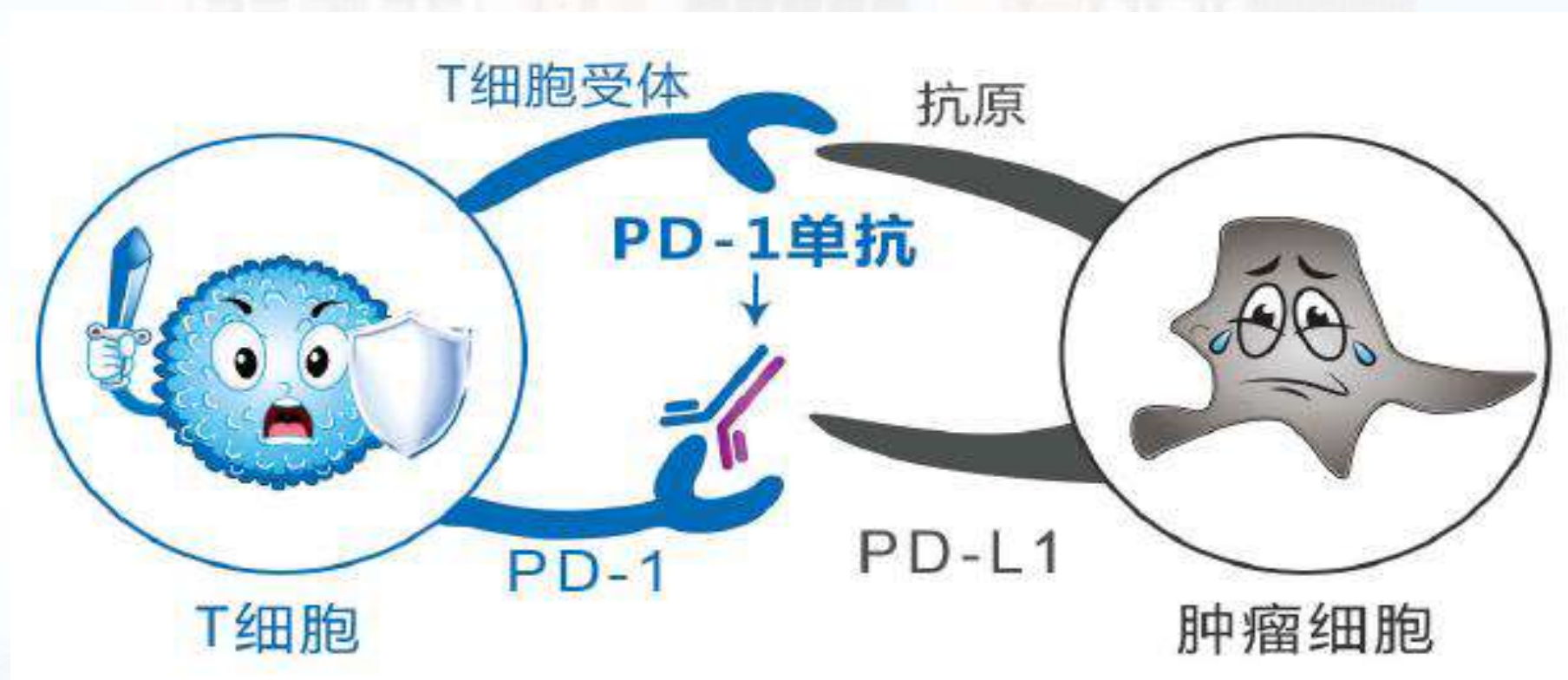
以免疫细胞为靶点
通过增强抗肿瘤免疫反应起效



可带来长期的持续的临床获益

肿瘤免疫治疗的机制

PD-1单抗通过解除PD-1/PD-L1免疫检查点对T细胞活化和增殖的抑制作用，恢复T细胞对肿瘤的杀伤功能



肿瘤免疫治疗药物

➤ 作为一种未曾在中国境内（**外**）上市销售或刚进入中国市场还没使用成熟的药品，有很多的未知领域：

— 政策、制度

— 适应症

— 使用规范

— 职业

新药使用的质量管理关乎治疗的效果和患者的安全！

— 不良反应

— 个体差异

— 远期后遗症等等



用药安全是肿瘤化疗护理的核心

“安全给药模式”很重要

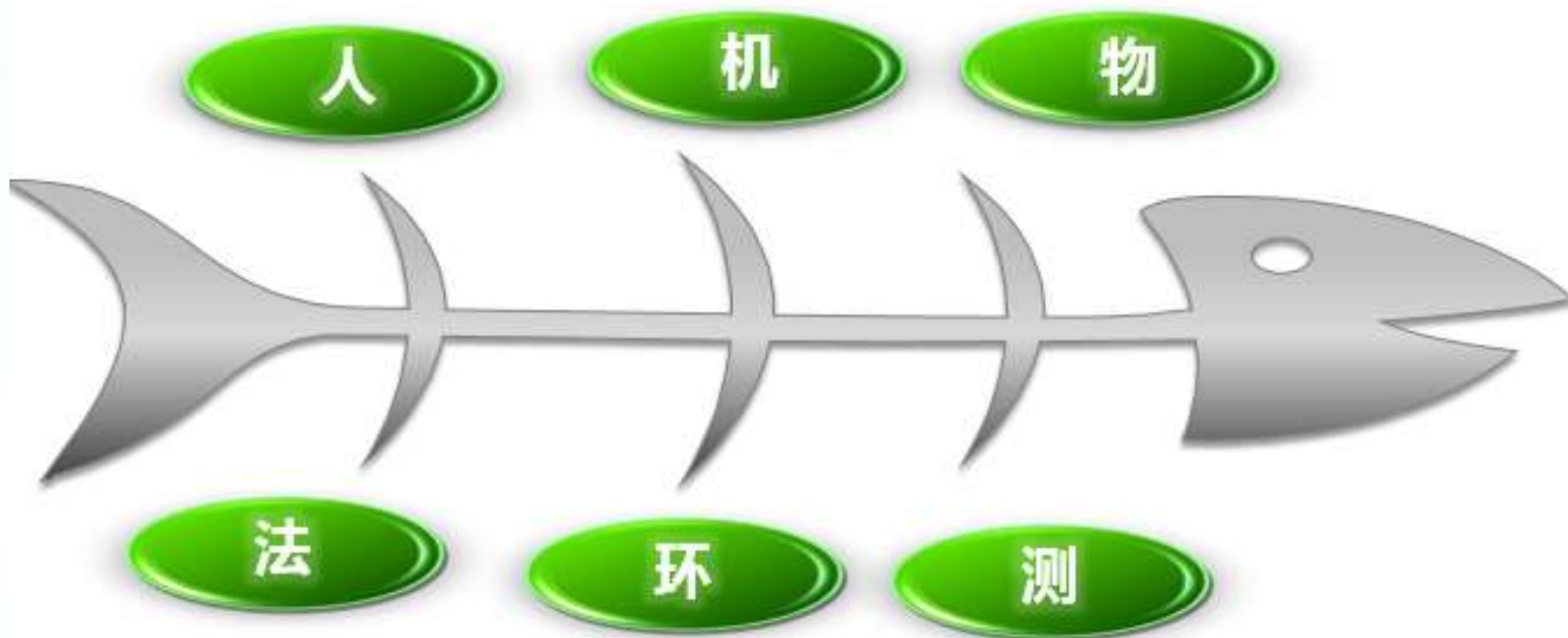


质量管理中的“鱼骨图”

——“6M要因”



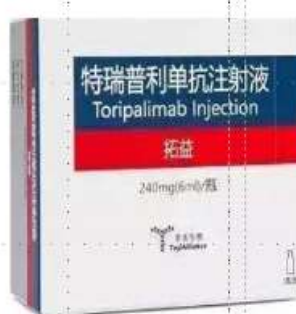
中山大學
肿瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER



目前我国使用的免疫检查点调节药物 以PD-1家族为主

K 药

O 药



通用名	纳武利尤单抗		帕博利珠单抗		特瑞普利单抗	信迪利单抗	卡瑞利珠单抗
商品名	欧狄沃		可瑞达		拓益	达伯舒	艾立妥
厂家	百时美施贵宝		默沙东		君实	信达/礼来	江苏恒瑞
适应症	NSCLC二线		恶黑二线	NSCLC一线	恶黑二线	cHL三线	cHL三线
用量	3mg/kg/q2w		2mg/kg/q3w	200mg/q3w	3mg/kg/q2w	200mg/q3w	200mg/q2w
规格	100mg:10ml	40mg:4ml	100mg:4ml		240mg:6ml	100mg:10ml	200mg
价格	9480元/支	4700元/支	18560元/支		7200元/支	7840元/支	19800元/支
上市日期	2018-06-15		2018-07-20	2019-03-28	2018-12-17	2018-12-24	2019-05-29

“知其然才知其所有然”



中山大學
肿瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

药物信息的掌握是安全用药的前提

了解药品信息

01

Options

药物适应症、不良反应、禁忌、适应人群、
注意事项、相互作用、储存条件等

02

Options

药物性质：药品名称、规格、药品质量、贮存条件、
有效期、外观、溶解度、溶媒、PH、渗透压、
光稳定性、温度稳定报告、分子量、
输液管路材质兼容、过滤介质的孔径

03

Options

给药方案：给药方法（PO/im/iv/ivd等）、
给药条件（餐前/餐后）、给药频率、
给药时间（每分钟ml等）

免疫治疗药物使用的临床操作流程

领取药品

存放药品

配置药品

使用药品

销毁药瓶

免疫治疗药物使用的临床操作流程

领取药品

存放药品

配置药品

使用药品

销毁药瓶

- 配置的时机：原则上病房配置，现配现用
- 配置注意事项：
 - 最大化防护
 - 选择正确的溶媒，溶媒沿容器壁注入，轻翻转溶解

配置要点

通用名		纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	特瑞普利单抗	信迪利单抗
商品名		欧狄沃	可瑞达	拓益	达伯舒
规格		100mg:10ml 40mg:4ml	100mg:4ml	240mg:6ml	100mg:10ml
溶媒		0.9%NS 5%GS	0.9%NS 5%GS	0.9%NS	0.9%NS
浓度		1~10mg/ml	1~10mg/ml	1~3mg/ml	1.5~5.0mg/ml
配置后	2~8℃	≤24h	≤24h	≤24h	避光: ≤24h
	室温	20~25℃室内光照: ≤8h	25℃或以下: ≤6h	≤8h	20~25℃室内光照: ≤6h

1. 从微生物学的角度，本品一经稀释必须立即使用。不得冷冻。
2. 无菌操作下配置后溶液存放时间：包括贮存在输液袋以及输液过程的持续时间。

免疫治疗药物使用的临床操作流程

- 精准给药原则
- 输液器具的选择
- 输注速度
- irAE的观察和处理

领取药品

存放药品

配置药品

使用药品

销毁药瓶

精准给药 “5R原则”



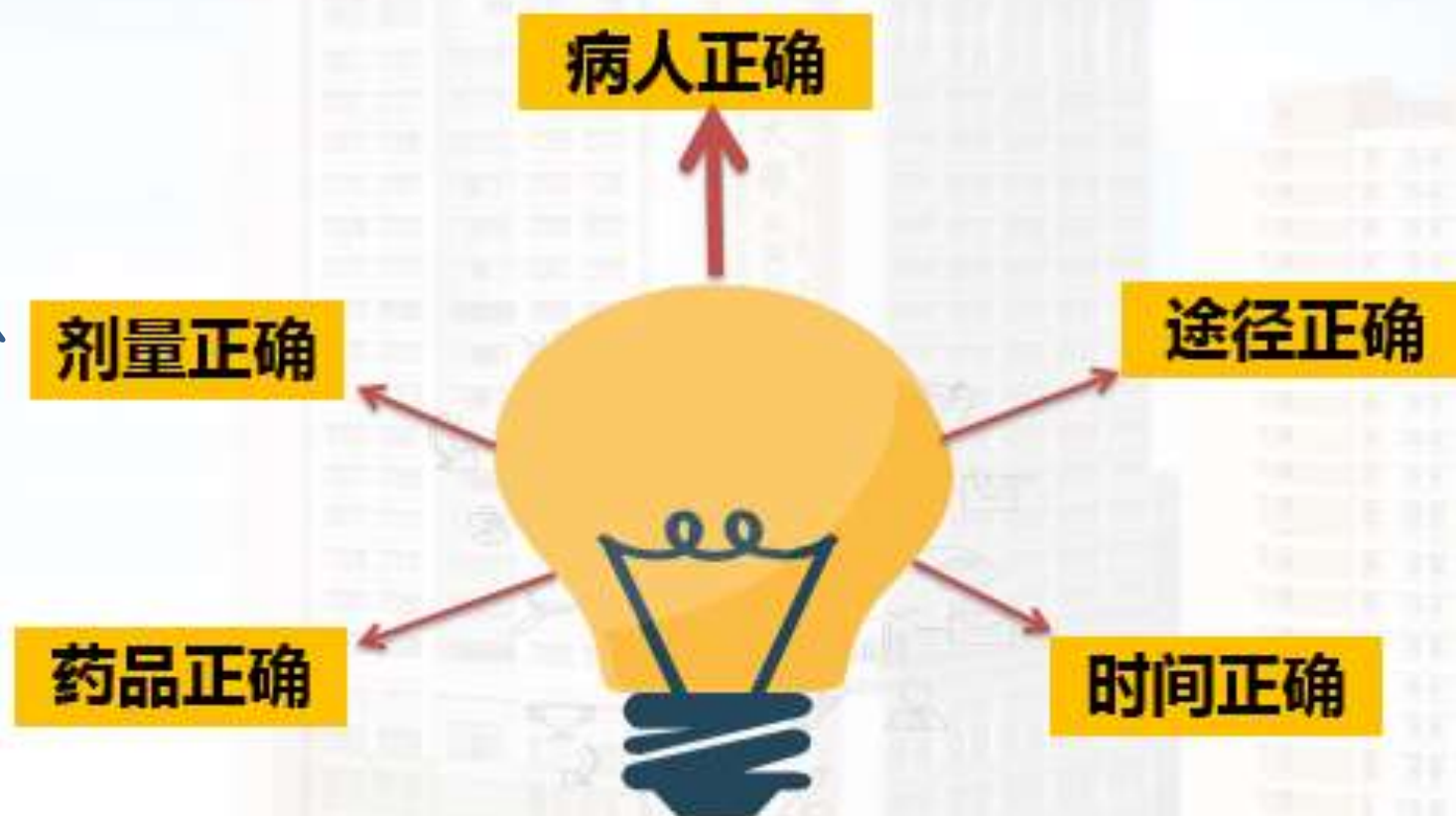
- Right drugs to the
- Right patient in the
- Right dose by the
- Right route at the
- Right time

精准给药 “5R原则”



中山大學
肿瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

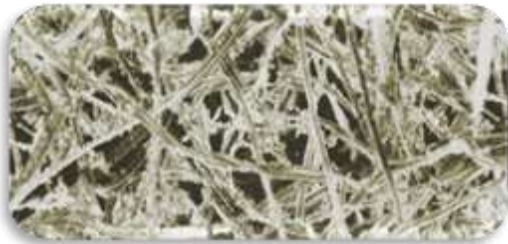
前开路
后冲管



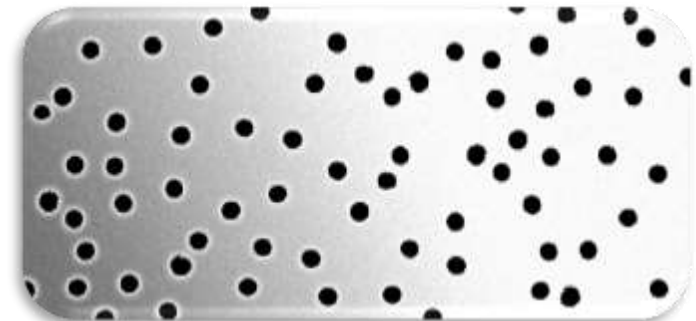
精准给药对输液器具的要求

- 输液器的过滤装置是截留输液微粒进入血管前最后的补救措施，在微粒控制、减少输液反应、静脉炎的发生中有着重要的作用
- 不同材质、不同孔径的输液器终端过滤器，会对输注药物产生不同的影响
 - 材质吸附，降低药物浓度
 - 材质崩解，产生微粒的二次污染

输液器终端过滤膜的分类



纤维型过滤器（膜的孔径 $> 10 \mu m$ ，且无精确的孔径分级）



核孔型过滤器，双层过滤介质，滤孔规则、均匀，对 $5 \mu m$ 以上的微粒滤除率达98%

精密過濾输液器使用的臨床意義

- 多项临床实验证实：输液治疗时选择 $3\mu\text{m}$ 以下孔径的精密过滤输液器，能明显降低和减少中药制剂、高渗性药物、化疗药物输注时静脉炎和输液反应的风险



精准给药对输液器具的要求

- 从安全角度考虑，所有静脉输液治疗都应使用标准的精密过滤输液器（ $3\mu\text{m}$ 或 $5\mu\text{m}$ ），尤其是
 - 特殊人群：婴幼儿、老年人、危重患者、长期输液者
 - 特殊药物：中药制剂（艾迪、参芪）、抗感染药物（沙星类、头孢类）、抗肿瘤药物、脂肪乳、紫杉醇、前列地尔、七叶皂甙、甘露醇等
- PD-1家族的药物输注，需按药物说明书要求选择合适的输液过滤装置

PD-1家族的药物输注需按药物说明书要求 选择合适的输液过滤装置

通用名	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	特瑞普利单抗	信迪利单抗
商品名	欧狄沃	可瑞达	拓益	达伯舒
规格	100mg:10ml 40mg:4ml	100mg:4ml	240mg:6ml	100mg:10ml
输液器孔径 (μm)	0.2~1.2	0.2~5	0.2或0.22	0.2
0.2 μm	✓	✓	✓	✓
0.22 μm	✓	✓	✓	
5 μm		✓		

根据药物的使用要求选择合适的输液过滤器



PD-1家族的药物输注速度也有不同的要求

通用名	纳武利尤单抗	帕博利珠单抗	特瑞普利单抗	信迪利单抗
商品名	欧狄沃	可瑞达	拓益	达伯舒
规格	100mg:10ml 40mg:4ml	100mg:4ml	240mg:6ml	100mg:10ml
用法用量	3mg/kg q2w	2mg/kg q3w	3mg/kg q2w	200mg q3w
输液器孔径 (μm)	0.2~1.2	0.2~5	0.2或0.22	0.2
输注途径	静脉输注	静脉输注	静脉输注	静脉输注
输注时间	60min	>30min	首次至少60min 第2次可30min	30~60min

1. 不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药
2. 请勿使用同一输液管与其他药物同时给药。
3. 本品仅供一次性使用。必须丢弃药瓶中剩余的任何未使用药物。

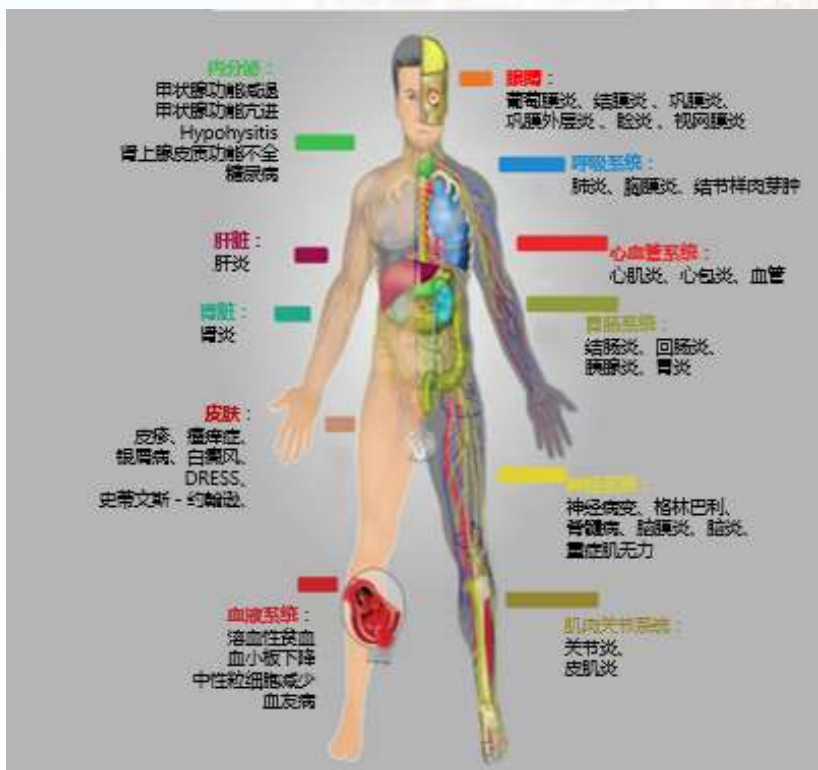
免疫治疗药物的用药观察

- 凡静脉给药的不良反应都包括药物过敏、过敏性反应、超敏反应、细胞因子释放综合症等
 - 免疫治疗药物也有它特定的不良反应（irAEs）：
归因于免疫抑制剂作用机制：增加的免疫活性或过度的免疫激活产生全身各大系统以及器官的不良症状
 - PD-1单抗输注反应发生率低，1~5%之间，较少发生3级以上的不良反应
-

免疫治疗药物的用药观察

➤ 免疫治疗常见的相关性不良反应 (irAEs):

- 以皮肤的反应最为严重（并有别于化疗、靶向治疗的皮肤反应）
- 其他可累及眼、呼吸道、心血管、消化道、肝脏、内分泌、生殖、皮肤、神经、血液、骨骼肌肉等多个系统



抗肿瘤治疗不同药物皮肤不良反应的区别

治疗药物	皮肤反应特点
化疗药物	皮疹呈不规则分布
靶向药物	以脓疱疹多见（痤疮样）
免疫治疗	呈向心性密集

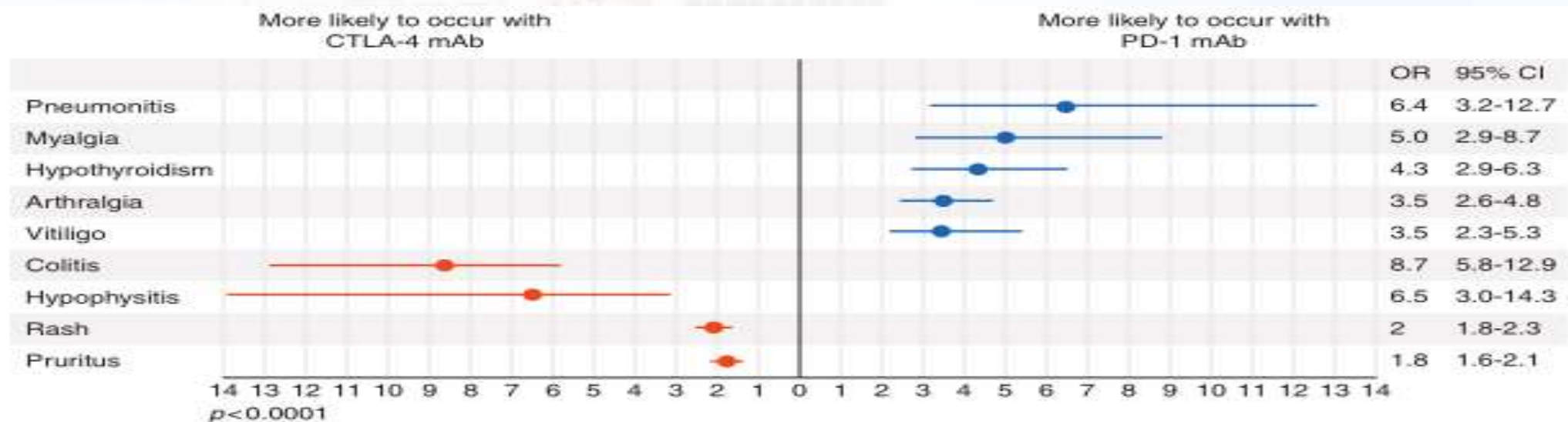
免疫治疗性药物不良反应的特征

免疫治疗与化疗的不良反存在本质不同

	发生机制	发生模式	处理方式
化学性药物的不良反应	机制尚不明确，通常为非特异性的，而在某些情况下，也可以是特异的	呈剂量依赖和周期依赖；化疗周期越多，毒性越严重且越频繁 呈相加或协同性：联合多种不同化疗药物，毒性越严重	通常在停药后可恢复
免疫治疗药物不良反应	与药物作用机制有关，激活的免疫系统不仅作用于肿瘤，还作用于身体其他组织	呈剂量依赖性，但非周期依赖性 在治疗1或2周期时，就可能出现毒性反应	可能需要停药，并治疗毒性

不同检查点抑制剂

irAEs的毒性谱不同，在不同系统的缓解时间不同



CTLA-4抑制剂：各个级别的肠炎、垂体炎和皮疹更常见

PD-1抑制剂：肺炎、甲减、关节痛、白癜风更常见

胃肠和肝脏毒性缓解时间较快，内分泌系统的缓解时间较长

irAEs毒性反应，**前瞻性预防是关键！！**



PD-1抑制剂常见irAE的管理细则

事件	常见症状	管理与指导
食欲不振	食欲减退	监测体重；询问患者食欲和饮食情况；必要时调整饮食。预计标准剂量暂停和终止用药。
便秘，腹痛	排便次数少；排便困难；腹痛	增加液体、纤维摄入，使用泻药；考虑适当检查，评估有无肠梗阻。预计3或4级事件（便秘，需要人工帮助排便，剧烈腹痛，或危及生命的后果）需要标准剂量暂停和终止用药。
胚胎-胎儿毒性	-	告诉育龄妇女对胎儿的风险，建议ICI治疗期间和治疗结束后4-5个月内采取避孕措施。如果治疗期间怀疑自己怀孕，应立即通知主治医师。
脑炎	头痛；发热；疲倦；意识模糊；记忆问题；嗜睡；幻觉；抽搐；颈项强直	对于新发作的（2或3级）中到重度症状，要排除感染原因或其他原因，咨询神经科医生，进行脑部MRI和腰穿。对于新发作（3或4级）中到重度神经系统症状，暂停使用ICI；对于免疫介导性脑炎，应永久停用ICI。
疲倦	感觉累；没有精力	询问患者精力状况，评价可能造成疲倦的因素，包括感染、疾病进展、血液学异常和生化异常；提供标准的支持治疗。预计标准剂量暂停和终止治疗。
输液反应	寒战，发抖；瘙痒；面部潮红，呼吸困难；低血压；发热	如果发生轻到中度症状（1或2级），暂停输液或减慢输液速度，监测患者，直到恢复；如果发生重度到危及生命的症状（3或4级），终止使用ICI，处理过敏反应，并监测患者；对于3级（重度）或4级（危及生命）症状，停止输液，永久停用ICI。
恶心和呕吐	呕吐，恶心，左上腹或右上腹疼痛	提示肝脏毒性；检查肝功能、脂肪酶和淀粉酶；提供标准的支持治疗。预计标准剂量暂停和终止治疗。
上呼吸道感染	咳嗽；流涕；咽喉疼痛；呼吸困难	提供标准的支持治疗；预计标准剂量暂停和终止治疗。

免疫治疗药物使用的临床操作流程

领取药品

存放药品

配置药品

使用药品

销毁药瓶

- 配置完成和用药结束，全程无不良事件，与患者或家属确认是否需要留取外包装
- 处理余药物、空瓶和药盒，双人核对后 **销毁登记**

免疫治疗药物使用的临床操作流程

- ✓ 两名护士核对
- ✓ 立即放入冰箱保存（2~8℃）
- ✓ 专用记录本登记
- ✓ 贵重药品无特殊情况不长期保管（≤24h）

领取药品

- ✓ 本院：护士领取药品
- ✓ 外购：责任护士核对医嘱的姓名、药名、规格、数量、效期、有效购销凭证、保存和运输是否符合要求后接收外购药品

存放药品

- ✓ 首次用药需家属陪护
- ✓ 用药前用0.9%NS建立有效的静脉通道
- ✓ 选择合适的输液器，按滴注时间调节合适的滴注速度，嘱患者及家属不可自行调整滴速
- ✓ 全程定期巡视，包括检查输液通道和患者情况；若出现输液反应，按输液反应处理流程
- ✓ 输注结束后用0.9%NS冲管
- ✓ 用药全程无需心电监护

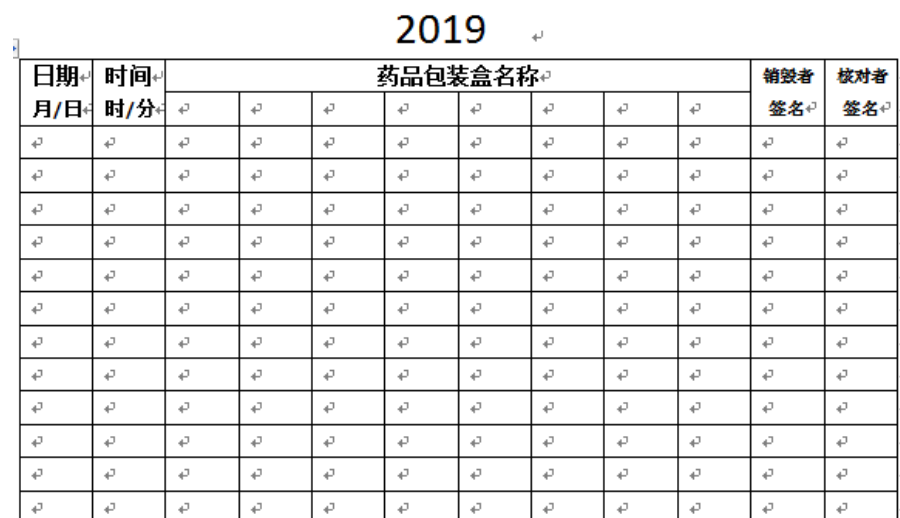
配置药品

- ✓ 病房配置
- ✓ 最大化防护：戴口罩、双层手套、铺无菌巾
- ✓ 原则上现用现配

使用药品

销毁药瓶

- ✓ 患者用药结束
- ✓ 全程无不良事件，与患者或家属确认是否需要留取外包装
- ✓ 处理药瓶药盒，登记



小结

- 免疫治疗作为目前最新的抗肿瘤治疗药物手段，未知的领域存在很多知识的盲区，需要药物生产厂家的信息披露、使用单位的管理制度完善和临床实践人员不断地总结经验教训
- 严格执行临床操作流程，规范医护职业行为

- PD-1、PDL-1单抗药品说明书
- 药品存储记录表
- 药品包装物销毁登记表
- 医院外购药使用管理制度（征求意见稿）
- 药品包装物的管理销毁制度
- 患者外购药使用知情同意书
- 患者接受免疫治疗知情同意书

小结

- 免疫治疗与传统的化疗、靶向治疗的机制不同，导致药物的不良反应谱不同， 但irAES大部分是可逆的，并可很好控制
- 早期识别和早期检测是irAE管理的关键，并对irAE进行动态监测
- 医护人员需加强与IO治疗患者教育、沟通，特殊人群的管理需要谨慎



中山大學
腫瘤防治中心
SUN YAT-SEN UNIVERSITY CANCER CENTER

THANK YOU!

Sun Yat-sen University Cancer Center

創新 | 敬業 | 友愛 | 誠實

